

Impacto da Hipertensão Arterial no Remodelamento Ventricular, em Pacientes com Estenose Aórtica

Impact of Hypertension on Ventricular Remodeling in Patients with Aortic Stenosis

João Carlos Hueb, João T. R. Vicentini, Meliza Goi Roscani, Daniéliso Fusco, Ricardo Mattos Ferreira, Silméia Garcia Zanatti, Katashi Okoshi, Beatriz B. Matsubara

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é comum em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e estenose aórtica (EAO) e, com certa frequência, encontramos associação entre estas patologias. Mas, em tal situação, não está clara a importância de cada uma na HVE.

Objetivo: 1 - Avaliar em pacientes portadores de EAO, submetidos previamente a estudo ecocardiográfico, a magnitude da HVE, nos casos de EAO isolada e associada à HAS; 2 - Avaliar o padrão de remodelamento geométrico nas duas situações.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e transversal, incluindo 298 pacientes consecutivos, com EAO ao ecocardiograma. HVE foi considerada para massa miocárdica > 224 g em homens e > 162 g em mulheres. Os pacientes foram classificados como portadores de EAO leve (gradiente máximo < 30,0 mmHg), moderada (entre 30 e 50,0 mmHg) e grave (> 50,0 mmHg), além disso, foram separados em dois subgrupos: com e sem HAS.

Resultados: Nos três níveis de lesão aórtica, a massa ventricular esquerda foi maior na EAO associada à HAS do que na EAO isolada (EAO leve: 172 ± 45 vs 223 ± 73 g, $p < 0,0001$; EAO moderada: 189 ± 77 vs 245 ± 81 g, $p = 0,0313$; EAO grave: 200 ± 62 vs 252 ± 88 g, $p = 0,0372$). Presença de HAS esteve associada a maior risco de HVE (OR = 2,1, IC95%:1,2-3,6; $p = 0,012$). Pacientes com EAO grave e HAS apresentaram predomínio de hipertrofia concêntrica, quando comparados com aqueles normotensos ($p = 0,013$).

Conclusão: Em pacientes com EAO, a presença de HAS foi um fator adicional de aumento da massa ventricular esquerda, interferindo também na geometria ventricular. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(3) : 254-259)

Palavras-chave: Estenose da valva aórtica, hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão, insuficiência cardíaca.

Abstract

Background: Left ventricular hypertrophy (LVH) is a marker of increased cardiovascular risk and is frequently associated with both arterial hypertension (AH) and aortic stenosis (AoS). Also, these two maladies may co-exist in a same patient. However, in these cases, it is not clear the impact of each one in LVH.

Objective: To evaluate LVH and ventricular geometry in patients with AS associated or not with arterial hypertension.

Methods: This was a retrospective, observational and transversal study, including 298 consecutive patients with echocardiographic diagnosis of AoS. LVH was defined as myocardial mass > 224 g for men and > 162 g for women. Patients were classified as having mild (peak gradient < 30 mmHg), moderate (between 30 and 50 mmHg) or severe (> 50 mmHg) AoS and separated into two subgroups: with and without hypertension.

Results: AH was associated with increased ventricular mass in all three levels of aortic stenosis (mild AS: 172 ± 45 g vs 223 ± 73 g, $p < 0,0001$ moderate AoS: 189 ± 77 vs 245 ± 81 g, $p = 0,0313$ severe AoS: 200 ± 62 vs 252 ± 88 g, $p = 0,0372$), and increased risk of LVH (OR = 2,1 CI95%:1,2-3,6 $p = 0,012$). Regarding to geometric remodeling, hypertensive patients with severe AS presented a significant increase in frequency of concentric hypertrophy, when compared with those without hypertension ($p = 0,013$).

Conclusion: Hypertension is an additional factor of increased left ventricular mass in patients with AS. Also, hypertension was influential in ventricular geometry. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(3) : 254-259)

Keywords: Aortic valve stenosis; hypertrophy, left ventricular; hypertension; heart failure.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: João Carlos Hueb •

Campus da Unesp de Botucatu - Distrito de Rubião Júnior - 18618-979 - Botucatu, SP - Brasil
E-mail: jchueb@cardiol.br, jchueb@uol.com.br

Artigo recebido em 29/11/10; revisado recebido em 14/01/11; aceito em 26/01/11.

Introdução

O remodelamento e a hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) são respostas adaptativas à sobrecarga sistólica crônica de pressão, sendo comumente encontrados em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e estenose valvar aórtica (EAO). Por outro lado, a hipertrofia é o ponto de partida para a disfunção miocárdica cuja consequência final é a insuficiência cardíaca, além do que, como lesão de órgão-alvo, está relacionada a maior risco cardiovascular¹. Outrossim, não muito raramente, encontramos associação dessas patologias, ou seja, hipertensão arterial sistêmica em pacientes com estenose valvar aórtica.

O ecocardiograma é uma ferramenta muito precisa e sensível para detectar e quantificar a hipertrofia ventricular esquerda. Além do que, por esse método, é possível definir o padrão de remodelamento existente², cuja importância prende-se ao fato de que o risco cardiovascular varia com a geometria ventricular, sendo maior em casos de hipertrofia concêntrica, seguida da hipertrofia excêntrica e do remodelamento concêntrico³. Desta forma, apesar da relevância da questão, são poucos os estudos que avaliaram o impacto da HAS no risco de HVE em pacientes com EAO.

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da hipertensão arterial no grau de hipertrofia e no padrão da geometria ventricular, em pacientes com EAO.

Métodos

Pacientes

Este estudo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (OF.496/2007-CEP). Trata-se de estudo retrospectivo, observacional e transversal, incluindo 298 pacientes consecutivos. Em nossa instituição, todos os pacientes foram submetidos a exames ecocardiográficos no período de janeiro de 2006 a junho de 2007, os quais mostraram estenose da valva aórtica de qualquer grau, independentemente da existência de sintomas. Para pacientes em acompanhamento médico, as solicitações dos exames foram emitidas nos ambulatórios de especialidade ou nas unidades de internação ou emergência do hospital.

Critérios de exclusão

- Exames com qualidade técnica que prejudicassem a análise de alterações estruturais e funcionais cardíacas.
- Idade inferior a 18 anos.
- Correção cirúrgica prévia.
- História prévia de miocardiopatia dilatada sem relação com a lesão valvar aórtica.
- Outra lesão valvar de grau maior do que leve.

Aquisição dos dados

A partir dos laudos ecocardiográficos disponibilizados na rede informatizada do Hospital das Clínicas e nos prontuários médicos, foram obtidos os seguintes dados: idade, sexo e diagnóstico prévio de hipertensão arterial, e os parâmetros ecocardiográficos: massa ventricular esquerda (MV), espessura

relativa da parede (ERP) e pico de gradiente de pressão transvalvar aórtico.

Ecocardiograma

Estudo ecocardiográfico completo havia sido realizado em todos os pacientes considerados. Na realização dos exames, foram utilizados os seguintes equipamentos de ultrassonografia: Philips HDI 5000®, Toshiba Power Vision® e Hewlett-Packard Sonus 2000®, com transdutores *phased-array*, com frequência que variava de 2,5 a 3,5 MHz. No estudo ecocardiográfico, consideraram-se as padronizações e as técnicas recomendadas pela *American Society of Echocardiography*⁴. A massa miocárdica do VE (MV) foi determinada pela fórmula de Devereux⁵ a partir do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DD), espessura da parede posterior (PP) e do septo interventricular (SIV), medidos na diástole (MV (g) = 0,8{1,04[(DD + SIV + PP)³ - DD³]} + 0,6), considerando-se como normais valores ≤ 224 g em homens e ≤ 162 g em mulheres. Já a espessura relativa da parede foi calculada, utilizando-se a fórmula 2.PP/DD, considerando-se normais valores ≤ 0,44⁴.

Tais variáveis foram obtidas através do ecocardiograma modo M, a partir do plano paraesternal eixo-curto do ecocardiograma bidimensional, a nível de músculos papilares da valva mitral, com variabilidade intra e interobservador de 5 e 10%, respectivamente. Pela análise dopplerecociográfica, no plano apical 5 câmaras, utilizando-se o Doppler contínuo, foi determinada a velocidade de pico do fluxo sanguíneo na raiz da aorta. Através da fórmula de Bernoulli modificada, foi calculado o gradiente transvalvar máximo, a partir do qual a gravidade da estenose aórtica foi quantificada. Considerou-se estenose leve, gradiente ≤ 30 mmHg; moderada, entre 30 e 50 mmHg e grave acima de 50 mmHg.

Padrões de remodelamento ventricular

Baseado nos valores da espessura relativa da parede e da massa miocárdica, os pacientes foram classificados em 04 padrões de geometria ventricular esquerda: geometria normal, ERP < 0,44 e MM ≤ 224 e 162 g (para homens e mulheres, respectivamente); remodelamento concêntrico, ERP > 0,44 e MM ≤ 224/162 g; hipertrofia concêntrica, ERP > 0,44 e MM > 224/162 g; e hipertrofia excêntrica, ERP < 0,44 e MM > 224/162 g⁶.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o pacote estatístico *SAS for Windows* versão 92. Os dados foram apresentados como médias e desvios-padrão. As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste do qui-quadrado. Na análise multivariada, foi ajustado um modelo de regressão logística para explicar a presença de hipertrofia. Em todas as análises, foi considerado o nível de significância p < 0,05.

Resultados

Dos 298 pacientes com estenose aórtica estudados, 48% tinham história de HAS e vinham sendo tratados de forma farmacológica. Observamos que, nos três níveis de lesão

aórtica, ou seja, leve, moderada e grave, a massa ventricular esquerda foi maior na EAo associada à HAS do que na EAo isolada (EAo leve: 172 ± 45 vs 223 ± 73 g; $p < 0,0001$; EAo moderada: 189 ± 77 vs 245 ± 81 g; $p = 0,0313$; EAo grave: 200 ± 62 vs 252 ± 88 g; $p = 0,0372$) - Tabela 1. Também foi possível notar que, em pacientes com EAo, a presença de HAS esteve associada a maior risco de HVE (OR = 2,1; IC95%: 1,2-3,6; $p = 0,012$) e que, considerando-se todos os pacientes, HVE foi mais prevalente naqueles do sexo feminino (OR = 2,7; IC95%: 1,6-4,5; $p = 0,0002$).

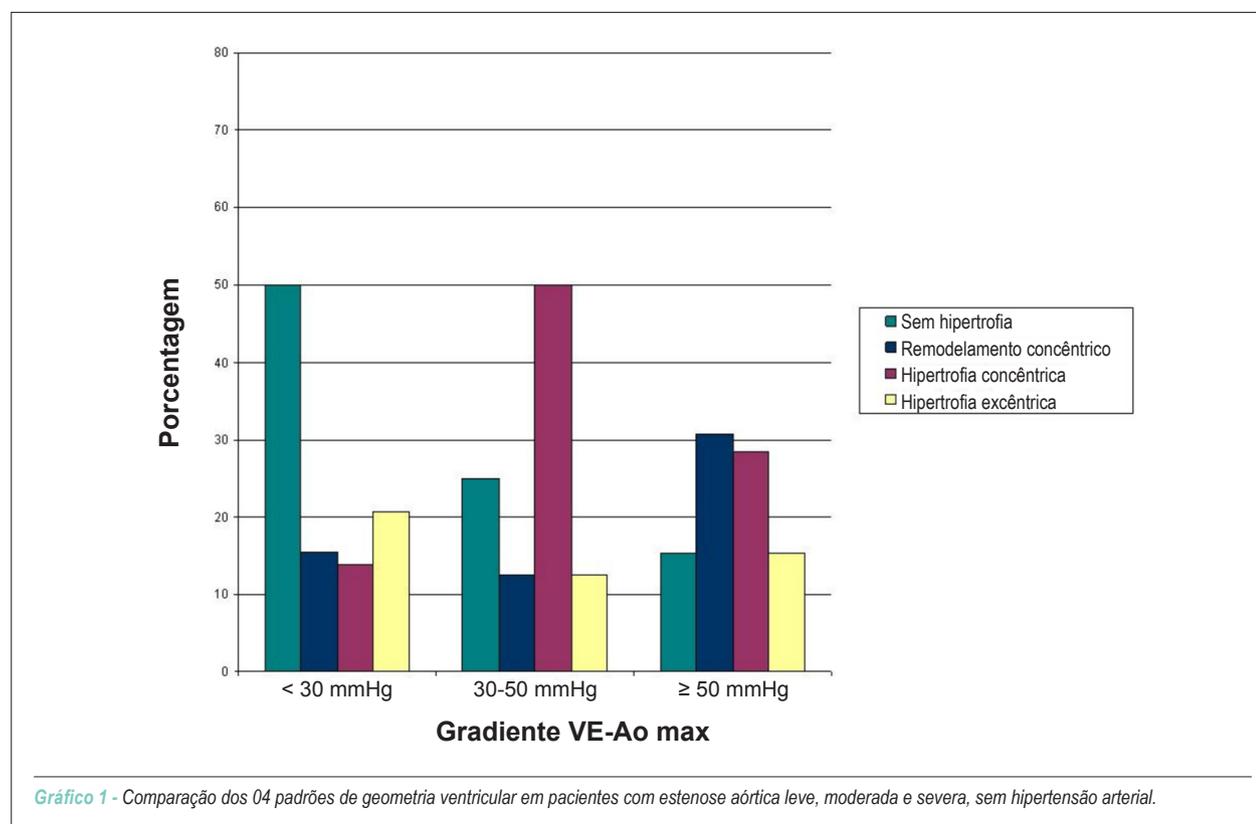
Quanto ao remodelamento geométrico, em relação aos 04 padrões (normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia excêntrica e hipertrofia concêntrica), observamos que, na EAo leve sem HAS, houve nítido predomínio de geometria normal do VE (50% dos casos), e na com HAS, o predomínio foi de

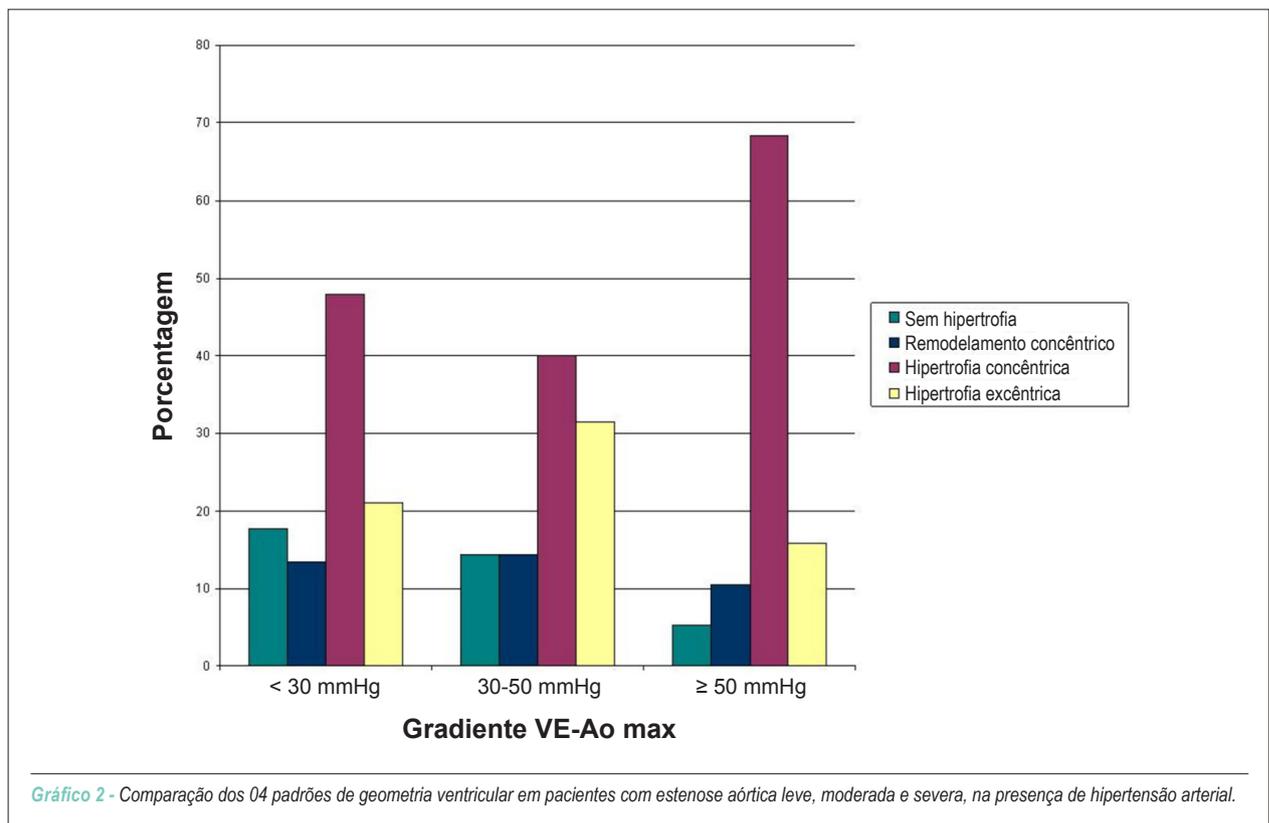
hipertrofia concêntrica (48% dos casos). Na EAo moderada sem HAS, o predomínio foi de hipertrofia concêntrica (50% dos casos); já com a presença de HAS, embora o número de casos com hipertrofia concêntrica tenha sido o mais prevalente (40%), uma porcentagem significativa dos pacientes apresentou hipertrofia excêntrica (32%). Quando foram analisados os pacientes com EAo grave sem HAS, observou-se que a porcentagem de casos com hipertrofia concêntrica e remodelamento concêntrico foi semelhante (31 e 28% respectivamente), comportamento diferente daquele observado na EAo grave com HAS, em que houve nítido predomínio de casos com hipertrofia concêntrica (68% dos casos). Dessa forma, a porcentagem de pacientes com hipertrofia concêntrica, no subgrupo com EAo grave, saltou de 28% para 68% ($p = 0,013$) quando houve concomitância de HAS - Gráficos 1 e 2.

Tabela 1 - Massa ventricular esquerda (MV) (g)

	HAS	Média	DP	Mediana	Q ₁	Q ₃	p
EAo leve	Não	172,73	45,5	164,74	137,07	200,50	< 0,0001
	Sim	223,55	73,17	213,26	168,85	261,83	
EAo moderada	Não	189,97	77,32	174,54	161,33	193,45	0,0313
	Sim	245,76	81,31	217,40	191,33	304,88	
EAo grave	Não	200,59	61,68	194,38	151,30	220,26	0,0372
	Sim	252,20	88,18	233,75	187,54	309,56	

HAS - hipertensão arterial sistêmica; EAo - estenose valvar aórtica; DP - Desvio padrão.





Discussão

Na estenose aórtica, principalmente a grave, espera-se que, na maioria dos casos, a pressão arterial seja baixa, ou normal, devido ao baixo débito cardíaco em decorrência do reduzido fluxo pela valva aórtica. Em nosso estudo, encontramos uma prevalência de HAS de 48% na população de pacientes com EAo em todos os níveis, detectada no exame ecocardiográfico. Esses achados são diferentes daqueles encontrados por Antonini-Canterin e cols.⁷, cuja prevalência de HAS em sua amostra foi de 32%. Tal diferença pode ser explicada tendo-se em vista que todos os pacientes daquele estudo eram sintomáticos e portadores de EAo grave, portanto, com menor possibilidade de níveis elevados de pressão arterial sistêmica.

Hipertensão arterial e estenose aórtica representam dois diferentes modelos de sobrecarga crônica de pressão e ambas podem levar ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, com diferentes padrões de geometria ventricular, identificados pelo ecocardiograma, ou seja: remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica, que diferem entre si quanto ao risco cardiovascular³.

Pacientes com HAS frequentemente apresentam geometria anormal do ventrículo esquerdo, e esta tem sido, independentemente, associada a desfecho cardiovascular adverso. Da mesma forma, a estenose valvar aórtica, por si só, também altera a geometria do VE, e sua associação com HAS pode aumentar a massa ventricular e mudar sua geometria, de modo a determinar um risco cardiovascular maior do que o esperado para EAo isolada⁸. Na HAS leve a moderada não tratada, a prevalência de hipertrofia ventricular pelo

ecocardiograma foi de 30 a 50%, e os padrões mais comuns da anormalidade ventricular foram: remodelamento concêntrico e hipertrofia excêntrica⁶.

Koren e cols.³, avaliando o prognóstico da HAS, em um estudo prospectivo de coorte com 280 pacientes, observaram que a HAS foi independentemente associada a evento cardiovascular, e, quanto maior a massa ventricular, maior foi a mortalidade cardiovascular. Quando a geometria ventricular foi considerada, evento cardiovascular ocorreu em 11% dos pacientes com geometria normal, 15% com remodelamento concêntrico, 23% com hipertrofia excêntrica e 31% naqueles com hipertrofia concêntrica.

Rieck e cols.⁹, analisando o estudo SEA, verificaram que, em pacientes assintomáticos com EAo, a presença de hipertensão influenciava a geometria ventricular e estava associada à maior massa miocárdica e espessura relativa da parede. Não obstante, a maior parte dos pacientes com EAo e HAS tinha geometria ventricular normal (59%); naqueles com geometria anormal, o padrão de remodelamento foi semelhante nas duas situações (com e sem HAS), sendo a hipertrofia excêntrica a mais comum (21% com HAS e 19% sem HAS). Já o remodelamento concêntrico e a hipertrofia concêntrica foram encontrados com uma frequência menor (8% nas duas situações). Em modelo matemático de simulação, Garcia e cols.¹⁰ demonstraram que, na EAo leve e moderada, a concomitância de HAS teria um papel importante no desenvolvimento de HVE e que a HAS teria mais impacto do que a EAo na mudança da geometria ventricular. Já na EAo grave, o impacto da HAS seria pouco significativo.

Em nossos dados, a HAS foi muito importante na magnitude da massa ventricular nos pacientes com EAo leve e moderada, e menos relevante nos pacientes com EAo grave. Da mesma forma, a ausência de HAS em pacientes com EAo, de todos os graus, exerceu um efeito protetor quanto a presença de HVE (OR = 0,272; $p < 0,0001$). Quando se analisou toda a amostra, chamou a atenção o fato de que a presença de HVE foi mais prevalente nos pacientes do sexo feminino, de modo que as mulheres tinham 2,7 vezes mais chances de ter HVE do que os homens. Esses achados são concordantes com estudos prévios que têm mostrado que o gênero feminino está mais relacionado a HVE do que o masculino, em condições de aumento da pós-carga do VE¹¹⁻¹⁴.

Em pacientes com EAo grave, a hipertrofia concêntrica tem sido reportada como o padrão de geometria ventricular mais comum, independentemente da presença ou não de HAS¹⁵. Antonini-Canterin e cols.¹⁶, avaliando a geometria do VE em 193 pacientes consecutivos com EAo grave e sintomáticos, dos quais 32% tinham HAS, identificaram hipertrofia concêntrica em 50% dos pacientes com EAo associada a HAS, e em 50% daqueles com EAo sem HAS. Já a hipertrofia excêntrica foi encontrada em 29% dos pacientes com EAo associada a HAS e em 31% sem HAS. O remodelamento concêntrico foi encontrado em 15% nos dois subgrupos. Portanto, neste estudo, a HAS não influenciou a geometria ventricular nos pacientes com EAo grave. Já, analisando-se nossos dados, pode-se observar que a maioria dos pacientes com EAo leve sem HAS apresentou geometria ventricular esquerda normal, e, na presença de HAS, a hipertrofia concêntrica foi a mais prevalente (48%).

Em relação aos pacientes com EAo moderada, os 04 modelos de remodelamento ventricular tiveram prevalência semelhante nos casos com e sem hipertensão. Por outro lado, quando se analisaram os pacientes com EAo grave, observamos que, na situação em que não havia associação com HAS, as prevalências dos 04 padrões de geometria ventricular foram equivalentes e, naqueles com HAS, houve um nítido predomínio de casos com hipertrofia concêntrica, que é o padrão de geometria ventricular mais relacionado com eventos cardiovasculares adversos⁸.

Nossos achados mostraram que, na estenose aórtica, a HAS aumentou a massa miocárdica, o que teoricamente aumentaria o risco cardiovascular³, e mudou desfavoravelmente a geometria ventricular. De certa forma, esses resultados evidenciam a importância do tratamento da HAS em pacientes com EAo. Mas existe uma série de controvérsias envolvidas na administração de drogas anti-hipertensivas em pacientes com EAo, razão pela qual elas têm sido classicamente contraindicadas nessa situação. A justificativa para isto é que, com uma obstrução fixa da via de saída do VE, a redução da resistência vascular sistêmica não é seguida por um proporcional aumento do débito cardíaco. Desta forma, uma excessiva vasodilatação pode causar redução do fluxo coronariano e da pressão de

perfusão cerebral, podendo resultar em sintomas de angina, síncope e até morte súbita; esta última, pela limitação do fluxo coronariano determinado pela EAo¹⁷.

Por outro lado, a sobrecarga de pressão e de volume, causada pela valvopatia aórtica, aumenta os níveis de enzima conversora de angiotensina cardíaca, podendo contribuir para o aumento do colágeno I e III e do RNA mensageiro¹⁸; desta forma, drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina poderiam ser úteis em tal situação.

Da mesma forma, acredita-se que a redução da pressão arterial, em hipertensos com estenose aórtica, causaria redução da massa ventricular, o que, teoricamente, reduziria o risco cardiovascular. Além disso, é possível que a hipertensão arterial seja um fator agravante na progressão da estenose aórtica, sendo o seu controle importante no sentido de retardar a progressão da doença valvar¹⁹. Também Tuset e cols.²⁰ observaram que a hipertensão está relacionada com maior presença de hipertrofia septal assimétrica em pacientes com estenose aórtica assintomática, independentemente da severidade da estenose, condição que piora o prognóstico cirúrgico.

Por fim, vale a pena enfatizar que a gravidade da estenose aórtica pode ser mascarada pela coexistência de hipertensão arterial (gradiente transvalvar subestimado); assim, o grau da EAo deve ser interpretado com cautela quando a pressão arterial estiver elevada, devendo ser reavaliado após a normalização da pressão²¹. Dessa forma, apesar da contraindicação clássica para pacientes com EAo severa, os fármacos anti-hipertensivos devem ser considerados no tratamento destes pacientes, quando a HAS estiver associada à EAo.

Conclusão

Em pacientes com EAo, a presença de HAS foi um fator adicional de aumento da massa ventricular esquerda, interferindo também na geometria ventricular. Esses achados foram relevantes e de importância clínica nos casos de EAo grave, em que a HAS, além de contribuir para o aumento da massa miocárdica, influenciou nitidamente o padrão da geometria ventricular, determinando maior prevalência para a hipertrofia concêntrica.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E. editor. Heart disease. 5th.ed. Philadelphia: WB.Saunders; 1997. p.394-420.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-8.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):345-52.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.
- Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003;41(6):1268-72.
- Gerdts E. Left ventricular structure in different types of chronic pressure overload. *Eur Heart J*. 2008;10(Suppl E):E23-30.
- Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, Rossebø AB, Wachtell K, Gerdts E. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy). *J Hypertens*. 2010;28(2):234-6.
- García D, Pibarot P, Kadem L, Durand LG. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. *J Biomech*. 2007;40(5):972-80.
- Villar AV, Liano M, Cobo M, Expósito V, Merino R, Martín-Durán R, et al. Gender differences of echocardiographic and gene expression patterns in human pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(4):526-35.
- Agabiti-Rosei E, Salvetti M. Gender differences in the regression electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2008;52(1):59-60.
- Cheng LT, Gao YL, Tian JP, Gu Y, Zhang L, Tang W, et al. Sex difference in the prevalence of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2009;29(5):398-405.
- Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension. *J Hypertens*. 1992;10(7):683-92.
- Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1986;73(3):452-9.
- Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Reliability of new and old Doppler echocardiographic indexes of the severity of aortic stenosis in patients with a low cardiac output. *Ital Heart J*. 2002;3(4):248-55.
- Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, Cortina C, Moreno M, Cantalapiedra JL, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart*. 2005;91(11):1311-8.
- Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrü HR, Warnecke C, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1443-9.
- Pate GE. Association between aortic stenosis and hypertension. *J Heart Valve Dis*. 2002;11(5):612-4.
- Tuseth N, Cramariuc D, Rieck AE, Wachtell K, Gerdts E. Asymmetric septal hypertrophy - a marker of hypertension in aortic stenosis (a SEAS substudy). *Blood Press*. 2010;19(3):140-4.
- Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart*. 2005;91(3):354-61.